Aus der Landes-Heil- und Pflegeanstalt Göttingen
Direktor: Professor Dr. G. Ewald

Untersuchungen über den Komplementgehalt des Serums von Schizophrenen unter der Insulin-Schockbehandlung

---

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 8. Oktober 1939

von

Siegfried Haddenbrock
aus Erfurt

GÖTTINGEN 1940
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. R. Stich
Berichterstatter: Prof. Dr. G. Ewald

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Oktober 1939

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154001_0391

Die Vorstellung, daß ein so eindrucksvolles und tiefgreifendes Krankheitsgeschehen wie wir es in der Mehrzahl der Fälle der endogenen Geisteskrankheiten, insbesondere der Schizophrenie, vor uns sehen, sich in irgend einer Form in den Körpersäften widerspiegeln müsse, hat immer wieder dazu angeregt, nach einer spezifischen diagnostischen Reaktion im Blut oder Liquor zu suchen. Hier sei nur auf die Abderhalden'sche Reaktion zur Feststellung von Abwehrfermenten, auf die Psychoreaktion von Much und Holzmann, sowie den letzten dieser Versuche, die Hirnlipoid-Flockungsreaktion nach Lehmann-Facius hingewiesen.

Keine von diesen Methoden konnte zunächst an sie geknüpfte Erwartungen befriedigen, und man kann heute wieder feststellen, daß es für keine der endogenen Psychosen eine serologisch-diagnostische Reaktion bisher gibt, die in ihrer Spezifizität den bekannten Luesreaktionen auch nur annähernd entspricht. Diese Tatsache scheint allerdings nicht mehr so überraschend wenn man bedenkt, daß uns bei diesen Psychosen ein mit unseren heutigen Methoden nachweisbarer eindeutiger pathologisch-anatomischer Befund noch fehlt, und wir ja selbst für derart grobe pathologisch-anatomische Zustände, wie sie z. B. bei einem großen zerfallenden malignen Tumor gegeben sind, bisher im Serum noch keinen einigermaßen spezifischen Nachweis finden konnten.

Lange Zeit ließen daher die in dieser, wie in allen anderen Richtungen pathophysiologischer Durchforschung erzielten dürftigen Ergebnisse mehr eine klinische und psychopathologische Forschungsarbeit in den Vordergrund treten, bis in den letzten Jahren von der therapeutischen Seite her die ersterwähnte Betrachtungsweise einen neuen Auftrieb erhielt. Denn die Insulinschocktherapie der Schizophrenie von M. Sakel und die Convulsionstherapie von L. v. Meduna haben nicht nur als heute fast allgemein anerkannte therapeutische Methoden der modernen Schizophreniebehandlung früher nie erreichte Heilerfolge zu verzeichnen, sondern bringen darüber hinaus auch in die pathophysiologische Forschung neue richtungsweisende Gesichtspunkte. Gehen doch die durch unsere modernen Behandlungsmethoden eingeleiteten Krankheitsremissionen mit so tiefgreifenden somatischen Eingriffen und einer Umstellung und Umstimmung des Gesamtorganismus einher, daß es nicht angeht, hier einen Zusammenhang zwischen körperlichen und psychischen Entwicklungen leugnen zu wollen.

Wenn es also bisher noch nicht gelungen ist bei den endogenen Psychosen — es soll im Folgenden nur auf die Schizophrenie Bezug genommen werden — eindeutig ursächliche oder begleitende körperliche Vorgänge aufzudecken, wie eingangs am Beispiel der immer wieder vergeblich gesuchten Serum- oder Liquordiagnose gezeigt wurde, so sind doch in neuester Zeit bemerkenswerte Ansätze dazu vorhanden, von der Untersuchung der somatischen Begleitvorgänge bei therapeutisch eingeleiteten Remissionen zu neuen Erkenntnissen über das pathophysiologische Geschehen zu kommen.

Nach allgemeiner Erfahrung ist nun die Insulinschockbehandlung die weitaus wirksamere der beiden Methoden, wenn auch die Convulsionstherapie (meist in Kombination mit einer Insulinkur) einen gesicherten Platz in der heutigen Schizopreniebehandlung hat. Dabei ist die Insulinbehandlung ohne Zweifel die Methode, die den größeren Eingriff in das körperliche Geschehen, insbesondere das endokrine und vegetative Gleichgewicht des Organismus, darstellt. Darauf dürfte ihre größere Wirksamkeit auch beruhen.

Im Folgenden sollen nun körperliche Begleiterscheinungen der Insulinisierung unter einen Gesichtspunkt gestellt werden, der sich uns aus klinischen Beobachtungen auf der Insulinabteilung ergab.

Zunächst sei der Betrachtung von somatischen Insulinwirkungen vorangestellt, daß wir dabei unterscheiden müssen zwischen der akuten, vorwiegend zerebralen Alteration des Organismus im eigentlichen Insulinschock, bei welchem das Koma mit vegetativen Zwischenhirnsymptomen im Vordergrund steht und der allgemeinen Umstimmung, die durch die täglichen schwersten Eingriffe in den Stoffwechsel im Laufe der Behandlung zustande kommt und ihren sinnfälligsten Ausdruck in der Insulinmast findet. Diese Unterscheidung halte ich besonders im Hinblick auf die Beurteilung der folgenden Untersuchungen für zweckmäßig.

Wir konnten nun auf unserer Insulinabteilung Beobachtungen machen die darauf hinweisen, daß durch den Zustand der schweren Hypoglykämie auch eine Umstimmung der allgemeinen Immunitätslage, der antiinfektiösen Resistenz des Organismus, erfolgt. Es zeigte sich nämlich, daß eine Reihe unserer Patienten während der Insulinkur eine auffallende Neigung zu Infekten wie Anginen, Otitiden, Furunkeln, Abscessen und ähnlichen, zeigten. Diese Empfindlichkeit gegenüber Infektionen, die auch von Dussik angegeben wird, scheint zunächst als Folge einer im Schockzustand erhöhten Exposition eine genügende Erklärung zu finden. Sind doch diese Patienten durch die mit dem hypoglykämischen Schock verbundene Abkühlung, durch das starke Schwitzen, durch die Unreinlichkeit infolge unwillkürlichen Stuhl- und Urinabgangs, solchen Infektionsmöglichkeiten besonders

ausgesetzt. Einige Fälle jedoch, bei denen diese Infekte im Anschluß an einen besonders tiefen, mit erheblichen Auflösungsschwierigkeiten verbundenen Schock auftraten, ließen uns daran denken, ob nicht im Insulinschock (oder durch den wiederholten Schock) auch die individuelle Disposition, die unspezifische Immunitätslage des Organismus entscheidend beeinflußt werde.

In den folgenden Untersuchungen wird versucht, mit Hilfe einer serologischen Methode Anhaltspunkte für den Grad und die Schwankung der antiinfektiösen Resistenz, gemessen am Komplementreichtum des Blutes, im Verlauf der Insulinschockbehandlung zu gewinnen.

Da, wie heute feststeht, das Hämolysin (und damit seine beiden Komponenten Komplement und Ambozeptor) des Blutserums immunisatorisch in elektiver Weise angereichert wird, zudem in seinem Wirkungsmechanismus den antibakteriell gerichteten Immunstoffen weitgehend entspricht (Sachs und Kloppstock), griffen wir auf eine von Moro angegebene Methode zurück, auf die sogenannte „Moro'sche Alexinprobe", durch welche eine der Komponenten, das Komplement (=Alexin), in einem hämolytischen System in quantitativ genügend exakter Weise bestimmt wird.

Moro glaubte zunächst, bei akuten Infekten und Intoxikationen stets einen erhöhten Alexinwert erwarten zu dürfen, bzw. in einem Absinken des Komplementgehaltes einen Ausdruck für die nachlassende Resistenz des Organismus sehen zu können. Das hat sich jedoch nicht in diesem Umfang bestätigt. Besonders bei Erwachsenen war der Komplementgehalt selbst im Verlaufe von schweren Erkrankungen nur geringen Schwankungen unterworfen, während allerdings bei Infektionskrankheiten der Kinder häufig ein hoher Komplementgehalt beobachtet wurde, und sich Komplementarmut oder Komplementschwund als schlechtes prognostisches Zeichen erwies.

Nach neueren Komplementtiter-Bestimmungen von Heilmann wurde Komplementarmut oder Komplementschwund vor allem bei schweren, rezidivierenden Infekten, allergischen oder rheumatischen Erkrankungen, bei Leberschädigungen und in einem sehr hohen Prozentsatz bei alten, schwerkranken Patienten gefunden.

Man wird also Änderungen des Komplementgehaltes beim Erwachsenen in jedem Falle als Ausdruck einer Umstimmung, „Allergie" werten dürfen, wenn auch über die Richtung der Umstimmung heute noch nichts Bestimmtes gesagt werden kann. Die Mehrzahl der Beobachtungen spricht jedenfalls dafür, im Absinken des Alexinwertes doch das Zeichen für eine gewisse Resistenzschwäche zu sehen, und man wird einen relativ hohen Komplementspiegel bei einer erfolgreichen Auseinandersetzung des Organismus mit infektiösen oder toxischen Schädlichkeiten erwarten.

Da aber, im Ganzen gesehen, unser grundlegendes Wissen um diese Funktion des Serums noch als sehr lückenhaft bezeichnet werden muß, haben wir unsere Untersuchungen nicht so sehr in der Erwartung durchgeführt, in jedem Fall eine serologische Bestätigung für die beobachteten klinischen Erscheinungen zu finden, sondern es kam uns in erster Linie darauf an, einen Beitrag zu liefern zu der heute dringend notwendigen Erforschung der körperlichen Vorgänge bei der Insulinschockbehandlung, ein Forschungsgebiet, das schon vielseitig (Küppers, Jahn u. a.) in Angriff genommen ist und bereits zu neuen Gesichtspunkten bei der theoretischen Betrachtung des Schizophrenieproblems geführt hat (Ewald).

Wir gingen von folgender Versuchsanordnung aus: Zu einer 10 % igen Aufschwemmung gewaschener Hammelblutkörperchen und dem zu untersuchenden frischen Menschenserum wurde ein quantitativ ausgewertetes Immunserum als Zwischenkörper eingeschaltet, um unabhängig von dem wechselnden Zwischenkörpergehalt des Menschenserums, mit einem bekannten künstlichen Zwischenkörper die Blutkörperchenmenge quantitativ zu besetzen. Damit ist eine der beiden Unbekannten des Serumhämolysins (Ambozeptor und Komplement) nämlich der Ambozeptor durch einen quantitativ überwiegenden fremden Zwischenkörper ausgeschaltet, und wir haben es so mit einer „Gleichung mit einer Unbekannten" (Moro) zu tun.

Praktisch wurde mit folgendem System gearbeitet:

Zu

0,1 ccm der 10 % igen Aufschwemmung gewaschener Hammelblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung wurden

0,1 ccm eines entsprechend verdünnten Immunserums als Zwischenkörper hinzugesetzt, sowie

0,045 ccm des zu untersuchenden Serums.

(Unser Hammelblutimmunserum entsprach einem Titer von $^1/_{3000}$, es wurde also mit einer 0,033:100 verdünnten Lösung gearbeitet, von welcher 0,1 ccm genügen, um die gleiche Menge der 10 % igen Hammelblutkörperchenaufschwemmungen quantitativ zu beladen.)

Die mit diesem System beschickten Röhrchen werden gut durchgeschüttelt und 2 Stunden im Thermostaten bei 37 ° gehalten. Während dieser Zeit werden sie noch mehrmals aufgeschüttelt, um einen guten Kontakt der drei Systemkomponenten zu erreichen.

Nach Ablauf der 2 Stunden erfolgt sofort ein 10 Minuten dauerndes Zentrifugieren der Proben bei 2000 Umdrehungen pro Minute, wodurch die Hämolyse unterbrochen und ein vollständiges Sedimentieren der nicht gelösten Erythrozyten bewirkt wird. Die überstehende lackfarbene Flüssigkeit wird dann abgegossen, etwa an der Innenwand des Reagenzglases haftende Tropfen mit einem Streifen Fließ-

papier sorgfältig entfernt. Der am Boden des Glases nun sedimentierte Erythrozytenrest in 0,1 ccm einer n/10 HCL-Lösung aufgelöst, verleiht dieser durch seine Umwandlung in salzsaures Hämatin eine gelbe bis braune Farbe. Diese Flüssigkeit wird dann in eins der gebräuchlichen Hämometerröhrchen nach Sahli mittels einer feinen Pipette quantitativ übertragen, wobei darauf zu achten ist, daß das u. U. etwas zusammengebackene Erythrozythensediment sich auch völlig gelöst hat.

Beim Vergleich dieser Lösung mit der Farbe der Hämometer-Standardröhrchen ist nun entweder Farbengleichheit oder eine schwächere bzw. stärkere Tingierung der Erythrozytenlösung festzustellen. Dieses Ergebnis wird folgendermaßen notiert: die gegenüber der Hämometervergleichsfarbe schwächere Farbe der Blutlösung wird mit $n < 0{,}1$ bezeichnet, Farbgleichheit mit $n = 0{,}1$. Ist die Hämatinlösung dunkler, dann wird diese bis zur Farbgleichheit mit Wasser verdünnt. Braucht man dazu z. B. 0,25 ccm Wasser, so ist $n = 0{,}1 + 0{,}25$.

Es entspricht also eine dunkle Lösung einem großen Erythrozytenrest und damit einem schlechten Lösungsvermögen des Serums, einem geringen Alexingehalt; je größer die zur Farbengleichheit notwendige Wassermenge, desto kleiner der Alexinwert. Der so gefundene Wert „n" ist demnach umgekehrt proportional dem Komplementgehalt des Serums.

Es liegt in der Natur dieser subtilen Methode, daß mit Fehlerquellen gerechnet werden mußte. Die Hauptschwierigkeit lag darin, vom einen zum anderen Versuchstag eine quantitativ genaue 10 % ige Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen herzustellen. Obwohl gerade hier mit der größten Gewissenhaftigkeit vorgegangen wurde, waren Differenzen mit einer Schwankungsbreite von etwa 0,05 Verdünnungswasser im n-Wert der gleichen, aber an verschiedenen Tagen untersuchten Seren (also beispielsweise zwischen $n = 0{,}1 + 0{,}2$ und $n = 0{,}1 + 0{,}25$) nicht immer zu vermeiden. Dazu kommt, daß ja bekanntlich auch die Hammelblutkörperchenresistenz gewissen, wenn auch im allgemeinen geringen Änderungen unterworfen ist, und schließlich ist — wie bei allen biologischen Daten — auch im Komplementgehalt derselben gesunden Versuchspersonen von einem zum anderen Versuchstag eine physiologische Schwankungsbreite zu erwarten.

Wir ließen daher, um Versuchsfehler zu erkennen, in jeder Versuchsreihe, die in der Regel 10 verschiedene Seren umfaßte, zwei Kontrollröhrchen mitlaufen, von denen das eine kein Serum enthielt, also vollständiges Ausbleiben der Hämolyse zeigen mußte (Röhrchen „$\varnothing$"), das andere stets mit demselben Serum einer gesunden Versuchsperson beschickt wurde, also von Tag zu Tag den annähernd

gleichen n-Wert erwarten ließ („Serum A"). Auf diese Weise war eine hinreichende Kontrolle für quantitativ genaues Arbeiten gegeben, denn Versuchsreihen mit Abweichungen über 0,03 Verdünnungswasser im n-Wert für Röhrchen „∅" und „Serum A" schieden aus der Beurteilung aus.

In mehreren Versuchsreihen mit körperlich und geistig gesunden Personen wurden nun zunächst die als normal anzusprechenden Alexinwerte (im umgekehrt proportionalen n-Wert ausgedrückt) festgestellt.

Aus solchen Normalreihen ergab sich, daß die von uns beim Gesunden in der Regel gefundenen n-Werte zwischen 0,1 + 0,1 und 0,1 + 0,3 liegen. Einige Male fanden wir Werte von 0,1 + 0,6 und 0,1 + 0,8; es lag also hier eine hochgradige Alexopenie vor, ohne daß dafür irgendeine psychische oder somatische Eigenart bei den Betreffenden aufzudecken war. Auch andere vermutete Ursachen, etwa dem Versuchstag vorangegangener Alkoholabusus oder ähnliches, konnten stets ausgeschlossen werden. Wir fanden diese Fälle unter etwa 50 untersuchten Gesunden nur zweimal.

Hier sei eine der mehrfach angestellten Reihen mitgeteilt.

Tab. I

Serum	n-Wert
1	0,1 + 0,21
2	„ 0,2
3	„ 0,32
4	„ 0,24
5	„ 0,18
6	„ 0,25
7	„ 0,2
8	„ 0,28
9	„ 0,16
10	„ 0,22
∅	„ 0,9
Ser. A	„ 0,24
Durchschn. n-Wert	„ 0,23

Unsere normalen n-Werte zwischen 0,1 + 0,1 und 0,1 + 0,3 liegen etwas über den von Moro zunächst angegebenen Normwerten von < 0,1 bis 0,1. Sie waren aber in unseren Versuchsreihen, von den er-

wähnten seltenen Ausnahmen abgesehen, völlig konstant und dürfen daher als Grundlage für die weiteren Untersuchungen gelten.

Nach der Fragestellung von Normalwerten interessierte zunächst der Vergleich mit Reihen, die von schizophrenen Anstaltsinsassen gewonnen wurden. Es liegen Untersuchungen über den Komplementspiegel bei Geisteskranken m. W. noch nicht vor, sollen auch nicht Aufgabe dieser Arbeit sein. Doch haben wir mehrere Versuchsreihen sowohl mit langjährig erkrankten schizophrenen Endzuständen, als auch mit akuten schizophrenen Psychosen angestellt, um wenigstens eine grobe Vorstellung von diesen Verhältnissen zu bekommen, die ja Ausgangspunkt sein müssen für unsere speziellen Komplementuntersuchungen bei insulinbehandelten Schizophrenen. Hier mögen zwei typische Versuchsreihen folgen.

Tab. II

Akut schizophr. Erkrankte		Alte Defektschizophrene	
Serum	n-Wert	Serum	n-Wert
1	0,1 + 0,15	1	0,1 + 0,24
2	„ 0,2	2	„ 0,27
3	„ 0,18	3	„ 0,28
4	„ 0,3	4	„ 0,26
5	„ 0,2	5	„ 0,33
6	„ 0,25	6	„ 0,13
7	„ 0,1	7	„ 0,15
8	„ 0,29	8	„ 0,25
9	„ 0,22	9	„ 0,2
10	„ 0,26	10	„ 0,19
∅	„ 0,9	∅	„ 0,92
Ser. A	„ 0,25	Ser. A	„ 0,26
Durchschn. n-Wert	„ 0,22	Durchschn. n-Wert	„ 0,23

Diese Reihen zeigen, daß sich weder bei akuten noch bei chronischen schizophrenen Psychosen irgendeine eindeutige Abweichung im Alexingehalt gegenüber der Norm aufzeigen läßt. Es fällt vielleicht bei Betrachtung der Reihen auf, daß die „Streuung" der n-Werte, die sich bei Gesunden i. a. zwischen n = 0,1 + 0,2 und 0,1 + 0,3 hält, hier eine breitere ist, d. h. wir relativ mehr Fälle finden, die von diesen Mittelwerten nach oben oder unten abweichen. Vielleicht ist daran zu denken, daß bei den Anstaltsinsassen, insbesondere bei unruhigen und unsauberen Kranken, der Komplementgehalt infolge der ganzen

abnormen Lebensführung, der Unregelmäßigkeiten der Nahrungsaufnahme, des Schlafs, der Körperbewegung (Stupor- bzw. Erregungszustände), also auf Grund schwer zu erfassender körperlicher Regulationsvorgänge, breiteren Schwankungen unterworfen ist als bei Gesunden. Dafür spricht auch, daß die Streuung bei den frisch Erkrankten in der Regel etwas größer gefunden wurde als bei den gleichmäßiger lebenden alten Insassen. Sehr unsaubere, etwa mit Pyodermieen oder sonstigen Infekten behaftete Kranke wurden selbstverständlich von diesen Untersuchungen ausgeschlossen.

Die Durchschnittswerte der schizophrenen Seren zeigten aber auch bei wiederholter Untersuchung keine Abweichung von der Norm. Es war also kein etwa zpezifisch zu deutendes Verhalten des Serumkomplementes der Schizophrenen nachzuweisen.

Nach diesen Vorversuchen konnten dann die eigentlichen Untersuchungen über den Komplementgehalt und seine Schwankungen bei Schizophrenen unter der Insulinschockbehandlung durchgeführt werden. Entsprechend der oben angegebenen Unterscheidung zwischen der allgemeinen körperlichen Umstimmung im Verlauf einer Insulinkur und der Schockwirkung der akuten Insulinisierung wurde einmal untersucht ob eine Differenz in dem Komplementgehalt behandelter und nicht behandelter Patienten besteht, und ob sich nach einer Insulinkur Änderungen in der Höhe des Serumkomplements gegenüber dem Ausgangswert feststellen lassen. Zum anderen wurden

Tab. III

Nichtbehandelte Schizophr.		Insulinbehandelte Schizophr. nach der Kur	
Serum	n-Wert	Serum	n-Wert
1	0,1 + 0,29	1	0,1 + 0,27
2	„ 0,23	2	„ 0,18
3	„ 0,25	3	„ 0,25
4	„ 0,31	4	„ 0,20
5	„ 0,24	5	„ 0,25
6	„ 0,19	6	„ 0,21
7	„ 0,26	7	„ 0,23
8	„ 0,27	8	„ 0,14
∅ Ser. A	„ 0,85 „ 0,22	∅ Ser. A	„ 0,84 „ 0,22
Durchschn. n-Wert	„ 0,26	Durchschn. n-Wert	„ 0,22

diese Verhältnisse im Ablauf des einzelnen Insulinschocks verfolgt. Der Eintritt bzw. Grad der Krankheitsremissionen blieb dabei zunächst unberücksichtigt.

In Tabelle III seien zwei Reihen angegeben, die von behandelten Kranken nach der Kur und von nicht behandelten Kranken gewonnen wurden.

Da uns an insulinbehandelten Kranken nur ein beschränktes Material zur Verfügung stand, konnten wir nur 8 Patienten untersuchen. Da aber diese beiden angeführten Reihen am gleichen Tage gewonnen wurden, also mit derselben Hammelblutaufschwemmung, entfällt hier der „Tagesfehler", sodaß diese Werte besonders gut vergleichbar sind, was ja auch in der guten Übereinstimmung der „$\varnothing$"- und „Ser. A"-Werte zum Ausdruck kommt. Es fällt auf, daß der durchschnittliche n-Wert der Insulinbehandelten um 0,04 niedriger liegt, also die Lösungskraft des Serums beim Durchschnitt der Insulinbehandelten etwas höher ist. Dieses sei zunächst als einfache Tatsache festgehalten.

Gleich hier mögen die Ergebnisse anschließen, die bei wiederholten Untersuchungen einzelner Patienten im Laufe einer Insulinkur gewonnen wurden. Nach den vorgenannten Feststellungen wäre ein ähnliches Untersuchungsergebnis zu erwarten, d. h. eine Differenz der Ausgangswerte und der nach der Kur gewonnenen Werte im Sinne einer — wenn auch geringen — Komplementsteigerung im Laufe der Behandlung. Tatsächlich ließ sich das bei sechs von sieben daraufhin untersuchten Patienten zeigen. Es wurden von jedem Patienten drei Alexinbestimmungen gemacht und zwar vor der Kur, während der Kur (an einem schockfreien Tage) und nach der Kur. Die Bestimmung „nach der Kur" nahmen wir möglichst zwischen dem 8. und 14. Tage nach Abschluß der Kur vor.

In der folgenden Tabelle sind die Kontrollwerte aus Übersichtlichkeitsgründen nicht mit angegeben, da die n-Werte infolge der Uneinheitlichkeit des Kurbeginns einzeln an verschiedenen Tagen gewonnen werden mußten, also fast zu jedem Wert dieser Tabelle ein besonderer Tageskontrollwert gehört. Wir hielten uns bei Aufstellung dieser Reihen stets streng an die oben angegebene Regel, nur Ergebnisse zu verwerten mit einer Kontrolldifferenz unter 0,03 Verdünnungswasser.

Dieser Versuch zeigt, daß es, wie nach dem Vergleich der Alexinwerte behandelter und nicht behandelter Patienten zu erwarten war, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle beim einzelnen Patienten zu einer geringen Steigerung des Komplementgehaltes im Laufe der Insulinbehandlung kommt, und daß diese Umstellung nach der Kur nachweisbar ist.

Tab. IV

Patient	n-Wert Vor der Kur	Während der Kur	Nach der Kur
G. Sch.	0,1 + 0,32	0,1 + 0,30	0,1 + 0,25
C. R.	„ 0.23	„ 0.22	„ 0,20
B. T.	„ 0,20	„ 0,20	„ 0,15
K. Sch.	„ 0,29	„ 0,23	„ 0,20
A. M.	„ 0,24	„ 0,18	„ 0,19
G. Ri.	„ 0,19	„ 0,21	„ 0,19
E. K.	„ 0,26	„ 0,16	„ 0,17
Durchschn. n-Wert	„ 0,25	„ 0,21	„ 0,19

Leider konnten wir auch hier nur ein kleines Material in dieser Art verfolgen. Sechs der untersuchten sieben Patienten (85 %) boten, wenn auch in verschieden starker Ausprägung, dasselbe Verhalten. In dem einen Falle (G. Ri.) war auch bei wiederholter Untersuchung keine Änderung des Komplementgehaltes festzustellen.

Aus den bisherigen Versuchsreihen geht also hervor, daß es durch eine fortgesetzte Insulinisierung — die untersuchten Patienten wurden im Durchschnitt mit 30 bis 40 möglichst täglich eingeleiteten Insulinschocks behandelt — zu einer geringen Erhöhung des Serumkomplements kommt, die sowohl beim Vergleich mit Nichtbehandelten, als auch gegenüber den vor der Kur festgestellten Ausgangswerten deutlich wird.

Während sich nun diese Steigerung in so engen Grenzen hält, daß sie weniger durch ihr Ausmaß als durch die Regelmäßigkeit ihres Auftretens imponiert, konnten wir bei den nun folgenden Komplementuntersuchungen während des Ablaufs einzelner hypoglykämischer Schocks sehr deutlich ausgeprägte Schwankungen feststellen, die im Einklang zu stehen scheinen mit der klinischen Beobachtung einer durch den Insulinschock erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Infekten.

Es wurden bei jedem Patienten je drei Komplementbestimmungen vorgenommen:

1. vom Serum des vor der Insulininjektion entnommenen Blutes (A).
2. vom Serum des im tiefsten hypoglykämischen Coma entnommenen Blutes (B).
3. vom Serum des drei Stunden nach völligem Erwachen entnommenen Blutes (C).

Die Auflösung aus dem Schock erfolgte üblicherweise durch intrastomachale Zufuhr einer hochkonzentrierten Kochzuckerlösung, bei Er-

weckungsschwierigkeiten durch intravenöse Traubenzuckergaben. Daran schloß sich nach dem Erwachen eine kohlehydratreiche Mittagsmahlzeit an.

In der folgenden Tabelle sind die an einem Versuchstag bei sechs Patienten erhobenen n-Werte zusammengestellt. Einige weitere durchgeführte Kontrollreihen ergaben grundsätzlich dasselbe Bild.

Tab. V

Patient	n-Wert A	B	C
L. R.	0,1 + 0,22	0,1 + 0,16	0,1 + 0,33
A. M.	„ 0,25	„ 0,20	„ 0,36
H. K.	„ 0,19	„ 0,16	„ 0,29
K. Ch.	„ 0.28	„ 0.22	„ 0,41
B. W.	„ 0,24	„ 0,20	„ 0,45
L. N.	„ 0,32	„ 0.24	„ 0,33
∅	„ 0,89	„ 0,88	„ 0,90
Ser. A.	„ 0,22	„ 0,22	„ 0,23
Durchschn. n-Wert	„ 0,25	„ 0,20	„ 0,36

Zur Kontrolle dieser Werte, deren Schwankung ja vielleicht schon auf den Nüchterzustand und die folgende Kohlehydratzufuhr zurückgeführt werden könnte, wurden die n-Werte anderer Schizophrener bestimmt, die abgesehen von den Insulingaben, unter denselben Verhältnissen standen, also ebensolange nüchtern blieben wie die Insulinpatienten und wie diese zur gleichen Zeit eine reichliche Kohlehydratmahlzeit bekamen. Die Blutentnahme erfolgte hier zur entsprechenden Tageszeit, also:

1. früh morgens, ca. 5 h (A').
2. nach Nüchternbleiben, zur Comazeit der Insulinpatienten (B').
3. nach kohlehydratreicher Mittagsmahlzeit (C').

Diese Kontrollreihen sind in Tab. VI zusammengestellt.

Mit einer überraschenden Regelmäßigkeit war bei den Insulinpatienten (Tab. V) mit dem Eintritt der tiefen Hypoglykämie ein niedriger n-Wert, eine Vermehrung des Serumkomplements nachzuweisen. Noch auffallender aber war das im allgemeinen weit über den Nüchternwert hinausgehende Wiederansteigen des n-Wertes in der posthypoglykämischen Phase. Diesem Anstieg entsprach im Durchschnitt eine Differenz zwischen dem Nüchtern- und dem posthypoglykämischen n-Wert von mehr als 0,1 Verdünnungswasser! Den

Tab. VI

Patient	n-Wert A′	n-Wert B′	n-Wert C′
G. H.	0,1 + 0,30	0,1 + 0,30	0,1 + 0,33
R. Fr.	„ 0,25	„ 0,23	„ 0,24
S. B.	„ 0,22	„ 0,21	„ 0,26
K. Lo.	„ 0,27	„ 0,24	„ 0,24
H. M	„ 0,15	„ 0,11	„ 0,22
L. M.	„ 0,20	„ 0,21	„ 0,20
F. B.	„ 0,28	„ 0,20	„ 0,27
F. T.	„ 0,23	„ 0,23	„ 0,22
∅	„ 0,91	„ 0,90	„ 0,90
Ser. A.	„ 0,24	„ 0,21	„ 0,24
Durchschn. n-Wert	„ 0,24	„ 0,21	„ 0,25

C-Sera war also eine außerordentlich geringe hämolytische Kraft zu eigen.

Die Kontrollreihen mit nicht insulinisierten Patienten (Tab.VI) zeigen im einzelnen ein weit unregelmäßigeres Verhalten. Im Ganzen gesehen läßt sich im Gegensatz zu den entsprechenden Reihen der Insulinpatienten zwischen den Morgen- und Nachmittagswerten (also zwischen A' und C') kein Unterschied feststellen. Nur zur Zeit des längsten Nüchternseins, etwa gegen 11^{h} vormittags (die letzte Nahrungsaufnahme lag ca. 17 Stunden zurück) war, wie die B'-Reihe zeigt, ein geringes Absinken der n-Werte zu verzeichnen.

Die Betrachtung der erstgenannten Ergebnisse (Tab. V) legt den Schluß nahe, daß zwischen dem Blutzucker- und dem Komplementspiegel im Serum, soweit dieser mit der angewandten Methode erfaßt wird, eine gewisse Korrelation besteht in dem Sinne, daß einem hohen Blutzucker ein geringer Komplementgehalt entspricht. Denn im hypoglykämischen Koma, also gleichzeitig mit der tiefsten Blutzuckersenkung, finden wir einen relativ hohen Komplementgehalt, dem wieder gleichzeitig mit dem posthypoglykämischen reaktiv überschießenden Emporschnellen des Blutzuckers ein Stadium auffallend niedrigen Komplementgehaltes gefolgt ist.

Nicht ganz so klar, aber im Prinzip ähnlich, liegen die Dinge bei den Nichtinsulinisierten. Auch hier zur Zeit eines durch das 17-stündige Fasten relativ niedrigen Normal-Blutzuckers findet sich im Durchschnitt ein etwas erhöhter Komplementgehalt. In der C'-Reihe, die die Komplementverhältnisse nach alimentärer Kohlehydratzufuhr

zeigt, kehrt im Durchschnitt der Komplementspiegel zum Ausgangswert zurück. Das war zu erwarten, denn es fehlt ja in dieser Phase das reaktive Emporschnellen des Blutzuckers, welches beim Insulinisierten auf die extreme Senkung des Blutzuckerspiegels antwortet.

Der Zucker scheint also direkt antikomplementär zu wirken, und es wird von Interesse sein zu untersuchen, ob sich die im Verlauf der hier therapeutisch verschobenen Kohlehydrat-Stoffwechsellage gefundenen Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel und Komplementgehalt auch unter den endokrin fehlgesteuerten Blutzuckerverhältnissen des Diabetikers wiederfinden. Die bekannte mit der diabetischen Hyperglykämie einhergehende Neigung zu Infekten (Furunkulose, Gangrän u. ä.) spricht dafür, daß wir auch hier mit einem niedrigen Komplementspiegel rechnen dürfen.

Indem ich auf die Beobachtung einer mit der Insulinkur einhergehenden erhöhten Infektionsempfindlichkeit zurückkomme, die ja Ausgangspunkt dieser Untersuchungen war, so läßt sich jetzt sagen, daß sich wahrscheinlich beim Insulinisierten in der posthypoglykämischen Phase, die durch eine alimentär eingeleitete, als Reaktion auf die extreme Hypoglykämie auftretende Hyperglykämie ausgezeichnet ist, eine Resistenzminderung des Organismus einstellt, die zu den beobachteten Infekten besonders disponiert. Offenbar ist der mit der Hyperglykämie einhergehende Komplementschwund für diese Herabsetzung der antiinfektiösen Resistenz wenn nicht die Ursache, so doch sehr bezeichnender Ausdruck.

Die geringe, von Blutzuckerschwankungen unabhängige, Komplementsteigerung, die sich bei Patienten nach der Insulinkur gegenüber den Anfangswerten feststellen ließ, dürfte auf physiologischen Faktoren beruhen, die, wenn man von der Insulinmast absieht, nicht leicht zu erfassen sind. Einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Gewichtszunahme und der Differenz der Komplementwerte konnten wir nicht feststellen. Es wäre weiter daran zu denken, in dem Komplementanstieg einen Ausdruck der vegetativen Besserung zu sehen, die klinisch oft deutlich mit dem Eintreten der Remissionen einhergeht. Damit ist gleichzeitig die Frage zu stellen, ob sich überhaupt Beziehungen finden zwischen dem therapeutischen Erfolg der Kur und dem Grad des Komplementanstiegs im Kurverlauf. Wir haben nachträglich die sieben Fälle, bei denen der n-Wert vor, während und nach der Kur bestimmt werden konnte (Tab. IV), daraufhin untersucht.

Therapeutisch unbeeinflußt war ein Fall (K. Sch.), Teilremissionen zeigten zwei Fälle (B. T. und E. K.), die übrigen vier durften als Vollremissionen gelten, darunter auch der Patient (G. Ri.), in dessen n-Wert überhaupt keine Änderung eingetreten war. Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt das Verhalten des Serumkomplements, so wird man keinerlei Beziehungen zwischen dem Grad des Komplement-

anstiegs und dem therapeutischen Erfolg der Kur finden können. Irgendwelche prognostische Schlüsse lassen sich also aus den im Verlauf der Insulinkur ohnehin nur geringen Änderungen des Komplementspiegels nicht ziehen.

Zusammenfassung.

Bei der Insulinbehandlung der Schizophrenie nach Sakel wurde mehrererseits die Beobachtung einer während der Kur erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Infektionen gemacht. Es wird hier mit Hilfe der „Moro'schen Alexinprobe" versucht, durch quantitative Bestimmung des Serumalexins Anhaltspunkte zu bekommen für eine etwaige Änderung der unspezifischen Immunitätslage infolge der Insulinisierung.

Nach Voruntersuchungen wurden die Alexin- (=Komplement) Verhältnisse im Ablauf der Insulinkur, wie im Ablauf des einzelnen hypoglykämischen Schockes untersucht. Nach einer Insulinkur ist es in 85% der untersuchten Fälle zu einer geringen Komplementsteigerung gekommen. Im Ablauf des einzelnen Schockes wird mit großer Regelmäßigkeit ein Ansteigen des Serumkomplements in der Hypoglykämie und ein erhebliches Absinken desselben in der posthypoglykämischen Phase, die durch überschießenden Blutzuckeranstieg ausgezeichnet ist, beobachtet.

Es wird daraus der Schluß gezogen, daß der mit dieser Methode erfaßte Komplementspiegel umgekehrt proportional dem Blutzuckerspiegel ist, also einem hohen Blutzuckerspiegel ein relativ niedriger Komplementspiegel entspricht. Damit scheint die erhöhte Infektionsempfindlichkeit in dem Komplementschwund in der posthypoglykämischen Phase eine genügende Erklärung zu finden. Auf die Infektionsempfindlichkeit des hyperglykämischen Diabetikers wird hingewiesen.

Beziehungen zwischen dem Grad des Komplementanstieges im Verlauf der Insulinkur und dem therapeutischen Erfolg wurden nicht gefunden.

Zum Schluß möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Professor Dr. Ewald für die freundliche Überlassung des Themas und für manche Ratschläge vielmals zu danken.

Schrifttum.

1. Müller, Paul Th.: Vorlesungen über Infektion und Immunität. Jena, Gustav Fischer 1917.
2. Moro: Münch. med. Wschr. 1917 Nr. 21 und 31.
3. Sachs, H. u. Klopstock: Methoden der Hämolyseforschung. Urban und Schwarzenberg 1923.
4. Heilmann: Münch. med. Wschr. 1939 Nr. 21.
5. Ewald, G.: Zur Theorie der Schizophrenie und der Insulinschockbehandlung. Allg. Ztschr. f. Psychiatrie Bd. 110.
6. Dussik: Zur Schizophreniebehandlung. Allg. Ztschr. f. Psychiatrie Bd. 107.
7. Jahn: Körperliche Umstellungen durch die Insulin- und Kardiazolbehandlung in ihrer Bedeutung für die Prognose der Schizophrenie. Allg. Ztschr. f. Psychiatrie Bd. 107.
8. Küppers: Die Insulin- und Kardiazolbehandlung der Schizophrenie. Allg. Ztschr. f. Psychiatrie Bd. 107.

Lebenslauf.

Am 5. September 1913 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Erich Haddenbrock in Erfurt geboren. Dort besuchte ich die Vorschule und das Humanistische Gymnasium, welches ich Ostern 1932 mit der Reifeprüfung verließ. Die ersten Semester bis zum Physikum studierte ich in Jena, die ersten beiden klinischen Semester in Berlin und Hamburg. Nach einjährigem freiwilligen Heeresdienst bei der 6. Marine-Artillerie-Abteilung in Emden, nahm ich mit dem Wintersemester 1936/37 mein Studium in Göttingen wieder auf. Dort bestand ich am 31. Mai 1938 die ärztliche Staatsprüfung. Nach Ableistung des praktischen Jahres an der Landes-Heil- und Pflegeanstalt Göttingen, auf der Inneren Abteilung des Henriettenstiftes Hannover und an der Landesfrauenklinik Hannover erhielt ich, unter Anrechnung meiner Militärzeit, mit dem 31. Dezember 1938 meine Bestallung als Arzt. Seit Anfang September 1939 stehe ich als Sanitäts-Unteroffizier bei der 4. Marine-Artillerie-Abteilung in Cuxhaven.